

⑤1

Int. Cl. 2:

**C 07 C 103/19**

①9 **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

C 07 C 102/00

**DEUTSCHES**



**PATENTAMT**

**DT 26 24 290 A 1**

①1

# **Offenlegungsschrift 26 24 290**

②1

Aktenzeichen:

P 26 24 290.0

②2

Anmeldetag:

31. 5. 76

④3

Offenlegungstag:

14. 4. 77

③0

Unionspriorität:

③2 ③3 ③1

2. 6. 75 Ungarn CI-1580

⑤4

Bezeichnung:

Neue 2-Aminocycloalkancarbonsäuren, deren Derivate und ein Verfahren zu ihrer Herstellung

⑦1

Anmelder:

Chinoïn Gyogyszer- es Vegyeszeti Termekek Gyara RT, Budapest

⑦4

Vertreter:

Lotterhos, H.W., Dr.-Ing., Pat.-Anw., 6000 Frankfurt

⑦2

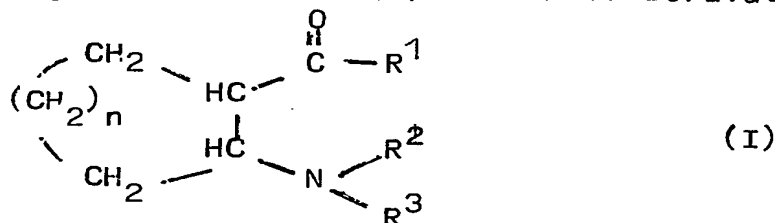
Erfinder:

Bernath, Gabor, Dipl.-Chem. Dr.; Gera, Lajos, Dipl.-Chem. Dr.;  
Döndös, György, Dipl.-Chem. Dr.; Szeged;  
Kovacs, Kalman, Dipl.-Chem. Dr.; Janvari geb. Kanyo, Erzsebet;  
Sebestyen, Gyula, Dr.; Ecsery, Zoltan; Hermann geb. Vörös, Judit, Dr.;  
Budapest (Ungarn)

**DT 26 24 290 A 1**

## PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung neuer 2-Aminocycloalkan-carbonsäuren der allgemeinen Formel (I) und ihrer Derivate



10 worin  
 $\text{R}^1$  für Hydroxyl oder eine Gruppe der Formel  $-\text{N} \begin{array}{l} \diagup \text{R}^4 \\ \diagdown \text{R}^5 \end{array}$  steht,

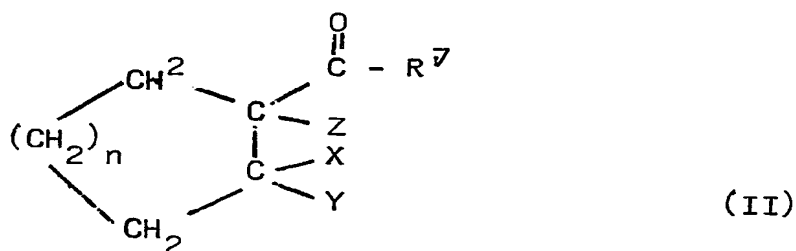
$\text{R}^2$  und  $\text{R}^3$  Wasserstoff, Alkyl, Aralkyl, Aryl oder Acyl bedeuten mit der Einschränkung, daß für den Fall

15  $\text{R}^2 = \text{Wasserstoff}$   $\text{R}^1$  nur für  $-\text{N} \begin{array}{l} \diagup \text{R}^4 \\ \diagdown \text{R}^5 \end{array}$  steht,

$\text{R}^4$  und  $\text{R}^5$  für Wasserstoff,  $\text{C}_{1-8}$ -Alkyl, Aralkyl, Aryl oder Heteroaryl steht und

$n$  1 oder 2 bedeutet,

20 dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



worin

30 X Wasserstoff oder eine freie Valenz bedeutet, die mit Z oder Y eine Bindung eingehen kann,

Z Wasserstoff oder eine freie Valenz ist, die mit X eine Bindung eingehen kann,

35 Y für Wasserstoff, Sauerstoff oder eine Gruppe  $-\text{N} \begin{array}{l} \diagup \text{R}^8 \\ \diagdown \text{R}^9 \end{array}$  steht,

R<sup>7</sup> für eine leicht als Anion austretende Gruppe oder Atom, wie Hydroxyl, Halogen oder R<sup>9</sup>-COO- oder  $-N \begin{matrix} \nearrow R^2 \\ \searrow R^3 \end{matrix}$  steht, wobei die Bedeutung von R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> die gleiche wie oben ist und

5 R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> für Wasserstoff, Alkyl, Aralkyl, Aryl oder Acyl steht, mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)

A - B (III)

umsetzt, worin

10 A für Wasserstoff, Hydroxyl, Halogen, Sauerstoff, Alkali- oder Erdalkalimetall oder eine Gruppe R<sup>10</sup>-COO- (mit R<sup>10</sup> = Wasserstoff, Alkyl, Aralkyl oder Aryl) steht und

B für Wasserstoff, Acyl, Hydroxyl, ein komplexes Metall-anhydridanion oder eine Gruppierung der Formeln

15  $-N \begin{matrix} \nearrow R^2 \\ \searrow R^3 \end{matrix}$  oder  $= C \begin{matrix} \nearrow R^{11} \\ \searrow R^{12} \end{matrix}$

steht, worin die Bedeutung von R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> die gleiche wie oben ist und

R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> Wasserstoff, Alkyl, Aralkyl oder Aryl bedeuten.

20 2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man 2-Aminocycloalkancarbonsäuren der allgemeinen Formel (II) mit Säuren oder Säurederivaten der allgemeinen Formel (III), so mit Säureanhydriden, Säurechloriden oder Estern umsetzt.

25 3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man 2-(Acylamino)-cycloalkancarbonsäuren der allgemeinen Formel (II) in Gegenwart saurer oder neutraler Kondensationsmittel mit Aminen der allgemeinen Formel (III) umsetzt.

30 4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man (Benzyloxycarbonylamino)-cycloalkancarbonsäuren oder -carbonsäureamide der allgemeinen Formel (II) mit Bromwasserstoff umsetzt.

35 5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man 2-Aminocycloalkancarbonsäureamide der allgemeinen Formel (II) mit Ameisensäure

oder einem Gemisch aus Ameisensäure und Essigsäureanhydrid umgesetzt.

6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch g e k e n n -  
z e i c h n e t , daß man 2-Aminocycloalkancarbonensäureamide  
5 der allgemeinen Formel (II) mit Oxoverbindungen der allge-  
meinen Formel (III) umgesetzt und die erhaltenen Schiff'schen  
Basen gewünschtenfalls reduziert.

7. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch g e k e n n -  
z e i c h n e t , daß man Cycloalkencarbonensäuren der allge-  
10 meinen Formel (II) mit Aminen der allgemeinen Formel (III)  
umsetzt.

8. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch g e k e n n -  
z e i c h n e t , daß man 2-Alkyl-, Aralkyl- oder 2-(Aryl-  
amino)-cycloalkancarbonensäureamide der allgemeinen Formel  
15 (I) hydrolysiert.

9. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch g e k e n n -  
z e i c h n e t , daß man 2-Oxocycloalkancarbonensäureester  
der allgemeinen Formel mit einem der allgemeinen Formel  
(.III) umgesetzt.

10. Verfahren nach den Ansprüchen 1-6 und 8, da-  
20 durch g e k e n n z e i c h n e t , daß man als Verbin-  
dungen der allgemeinen Formel (II) stereo-einheitliche  
cis- beziehungsweise trans-Cycloalkancarbonensäure-Derivate  
verwendet.

11. Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin  
25 die Bedeutung von  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und n die gleiche  
wie in Anspruch 1 ist, und die Säureadditionssalze dieser  
Verbindungen.

12. trans-2-Benzylamino-N-benzyl-cyclohexancarbon-  
30 säureamid und seine Säureadditionssalze.

13. trans-2-Amino-N-p-chlorphenyl-cyclohexancarbon-  
säureamid und seine Säureadditionssalze.

14. trans-2-Amino-N-p-chlorphenyl-hexahydroanthranyl-  
säureamid und seine Säureadditionssalze.

15. cis-2-Amino-cyclohexancarbonensäureamid und seine

Säureadditionssalze.

16. cis-2-Amino-(N-p-bromphenyl)-cyclohexancarbon-  
säureamid und seine Säureadditionssalze.

5 17. cis-2-Amino-(N-m-fluorphenyl)-cyclohexancarbon-  
säureamid und seine Säureadditionssalze.

18. cis-2-amino-(N-p-tolyl)-cyclohexancarbonsäure-  
amid und seine Säureadditionssalze.

19. cis-2-Amino-(N-m-trifluormethylphenyl)-cyclo-  
hexancarbonsäureamid und seine Säureadditionssalze.

10 20. cis-2-Amino-(N-thiazol-2-yl)-cyclohexancarbon-  
säureamid und seine Säureadditionssalze.

21. cis-2-Amino-(N-phenyläthyl)-cyclohexancarbon-  
säureamid und seine Säureadditionssalze.

2624290

5

P 26 24 290.0

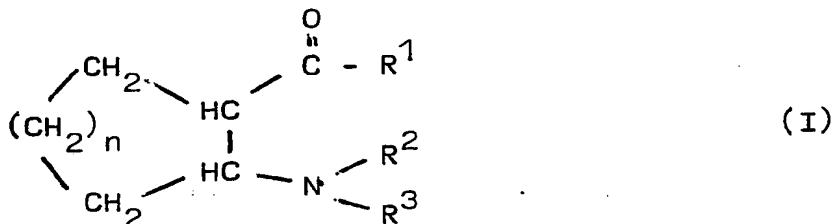
Chinoin Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyára RT  
Budapest IV, Tó utca 1-5, Ungarn

NEUE 2-AMINOCYCLOALKANCARBONSÄUREN, DEREN DERIVATE UND  
EIN VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG

Die Erfindung betrifft neue, stereoisomere 2-  
-Aminocycloalkancarbonsäuren, deren Derivate und ein Ver-  
fahren zu ihrer Herstellung.

Die neuen Verbindungen entsprechen der allgemeinen

5 Formel (I)



16435-77n

/Fné

709815/1133

worin

$R^1$  für Hydroxyl oder eine Gruppe der Formel  $-N \begin{matrix} \nearrow R^4 \\ \searrow R^5 \end{matrix}$  steht,

5  $R^2$  und  $R^3$  Wasserstoff, Alkyl, Aralkyl, Aryl oder Acyl bedeuten mit der Einschränkung, daß für den Fall

$R^2 = \text{Wasserstoff}$   $R^1$  nur für  $-N \begin{matrix} \nearrow R^4 \\ \searrow R^5 \end{matrix}$  steht,

$R^4$  und  $R^5$  für Wasserstoff,  $C_{1-8}$  Alkyl, Aralkyl, Aryl oder Heteroaryl steht und

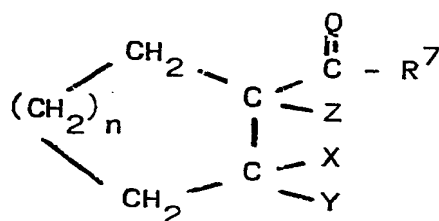
n 1 oder 2 bedeutet.

10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind durch die allgemeine Formel (I) eindeutig definiert. In der allgemeinen Formel (I) steht  $R^1$  bevorzugt für eine Gruppe der Formel  $-N \begin{matrix} \nearrow R^4 \\ \searrow R^5 \end{matrix}$ , worin  $R^4$  und  $R^5$  vorzugsweise für Wasser-  
15 stoff, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, zum Beispiel durch Chlor, Fluor, Brom oder Trifluormethyl substituiertes Phenyl, ferner für Phenylalkyl, wie zum Beispiel Phenyläthyl, und für Heteroaryl, insbesondere Thiazolyl, steht.  $R^2$  und  $R^3$  stehen bevorzugt für Wasserstoff oder Aralkyl, wie zum Beispiel Benzyl.

20 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) weisen wertvolle pharmakologische Wirkungen, in erster Linie entzündungshemmende, fiebersenkende, schmerzstillende und narkosepotentierende Wirkungen auf. Dies ist überraschend, denn aus der Literatur waren bisher für verwandte Verbindungen  
25 gänzlich andere oder überhaupt keine Wirkungen bekannt. In der USA-Patentschrift Nr. 3 510 492 ist die antibiotische und diuretische Wirkung von 2-Anilino- und 2-(Anilinomethyl)-cycloalkylaminen beschrieben. Einige der den Gegenstand der vorliegenden Anmeldung bildenden 2-Aminocycloalkancarbonsäure-Derivate werden zwar als Intermediäre erwähnt, über  
30 ihre pharmakologische Wirkung jedoch nicht berichtet. Obwohl in der zitierten Patentschrift cis- und trans-Derivate aufgeführt sind, ist das dort beschriebene Verfahren zur Herstellung stereo-einheitlicher Verbindungen nicht geeignet,  
35 wie eigene reproduzierende Versuche bewiesen haben.

Aus der ungarischen Patentschrift Nr. 156 542 sind Cyclohexyl-(methylamin)- und 2-(Aminomethyl)-cyclohexylamin-Derivate bekannt, die als Beruhigungsmittel und zur Behandlung der Epilepsie eingesetzt werden können. Die oben  
 5 beschriebene pharmakologische Wirkung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) ist demnach überraschend.

Weiterhin wurde gefunden, daß die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) erhalten werden können, wenn man Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



worin

X Wasserstoff oder eine freie Valenz bedeutet, die mit Z oder Y eine Bindung eingehen kann,

Z Wasserstoff oder eine freie Valenz ist, die mit X eine Bindung eingehen kann,

Y für Wasserstoff, Sauerstoff oder eine Gruppe  $-\text{N} \begin{array}{l} \text{R}^8 \\ \text{R}^9 \end{array}$  steht,

$\text{R}^7$  für eine als Anion leicht austretende Gruppe oder Atom, wie Hydroxyl, Halogen oder  $\text{R}^9\text{-COO-}$  oder  $-\text{N} \begin{array}{l} \text{R}^2 \\ \text{R}^3 \end{array}$  steht, wobei die Bedeutung von  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^3$  die gleiche wie oben ist und

$\text{R}^8$  und  $\text{R}^9$  für Wasserstoff, Alkyl, Aralkyl, Aryl oder Acyl steht, mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)

A - B (III)

umsetzt, worin

A für Wasserstoff, Hydroxyl, Halogen, Sauerstoff, Alkali- oder Erdalkalimetall oder eine Gruppe  $\text{R}^{10}\text{-COO-}$  (mit  $\text{R}^{10}$  = Wasserstoff, Alkyl, Aralkyl oder Aryl) steht und

B für Wasserstoff, Acyl, Hydroxyl, ein komplexes Metall-



anhydridanion oder eine Gruppierung der Formel



steht, worin die Bedeutung von  $R^2$  und  $R^3$  die gleiche wie oben ist und  $R^{11}$  und  $R^{12}$  Wasserstoff, Alkyl, Aralkyl oder Arylgruppe bedeuten.

So können nach einer Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens zum Beispiel 2-Aminocycloalkancarbonsäuren der allgemeinen Formel (II) mit Säuren (z. B. Ameisensäure), Säurechloriden (z. B. Benzyloxycarbonylchlorid) oder Säureanhydriden (z. B. Essigsäureanhydrid) der allgemeinen Formel (III) acyliert werden.

Die Reaktion wird vorzugsweise in einem geeigneten Lösungsmittel, zum Beispiel in Wasser, Benzol, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, vorgenommen. Das acylierende Agens kann jedoch auch ohne Lösungsmittel eingesetzt werden. Zum Binden der bei der Acylierung entstehenden Säure werden als Säureakzeptor anorganische oder organische Basen verwendet. Das Produkt scheidet sich entweder bei Kühlen des Reaktionsgemisches aus diesem in kristalliner Form aus oder wird - falls es als Natriumsalz gelöst vorliegt - durch Ansäuern ausgefällt. Die Kristalle werden nach Filtrieren abgetrennt und notwendigenfalls durch Umkristallisieren gereinigt.

Gemäß einer anderen Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens werden 2-(Acylamino)-cycloalkancarbonsäuren der allgemeinen Formel (II) in Gegenwart eines Säurechlorides und einer Base, eines N,N'-disubstituierten Carbamides beziehungsweise in Gegenwart sonstiger Kondensationsmittel wie zum Beispiel Phosphorhalogenid, mit Aminen der allgemeinen Formel (III) umgesetzt. Die Reaktion wird zweckmäßig in einem inerten Lösungsmittel, zum Beispiel in Äthyläther, Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzol oder einem anderen aromatischen Lösungsmittel ausgeführt. Die Reaktions-

temperatur hängt von der Reaktionsbereitschaft der Komponenten ab und liegt zwischen  $-20$  und  $+130^{\circ}\text{C}$ . Die entstandenen Produkte werden durch Filtrieren beziehungsweise Dekantieren mit anschließender Extraktion und Umkristallisation, beziehungsweise, falls sie gelöst vorliegen, durch  
5 Abdestillieren des Lösungsmittels isoliert.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens werden 2-(Benzyloxycarbonylamino)-cycloalkancarbonsäureamide der allgemeinen Formel (II) mit Bromwasserstoff vorzugsweise in eisessigsaurer Lösung zu 2-Aminocycloalkancarbonsäureamiden der allgemeinen Formel (I)  
10 umgesetzt. Die Reaktionstemperatur beträgt vorzugsweise etwa  $-5$  bis  $30^{\circ}\text{C}$ . Das Reaktionsgemisch wird mit Äther versetzt, worauf sich das Hydrobromid der Verbindung der allgemeinen Formel (I) ausscheidet. Das Hydrobromid wird, falls  
15 es kristallin anfällt, durch Filtrieren, falls es ein ölartiges Produkt ist, durch Dekantieren von dem Reaktionsgemisch abgetrennt. Das rohe Hydrobromid wird durch Umkristallisieren gereinigt und/oder die Base daraus freigesetzt, welche gewünschtenfalls weiter gereinigt werden  
20 kann. Die Base kann in wäßriger Lösung mit Natriumcarbonat freigesetzt werden, sehr vorteilhaft kann die Freisetzung der Base jedoch auch mit Ionenaustauscherharzen erfolgen..

Gemäß einer weiteren Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens werden cis- und trans-2-Aminocycloalkancarbonsäureamide der allgemeinen Formel (II) in Ameisensäure gekocht oder in einem Gemisch aus Ameisensäure und Essigsäureanhydrid erwärmt, wobei die cis- beziehungsweise trans-Formylaminocycloalkancarbonsäureamide der allgemeinen  
25 Formel (I) gewonnen werden. Bei der Durchführung der Reaktion wird zweckmäßig das formylierende Agens selbst, also die Ameisensäure beziehungsweise das Gemisch aus Ameisensäure und Essigsäureanhydrid, als Lösungsmittel verwendet. Es können jedoch auch übliche organische Lösungsmittel, wie chlorierte Alkane, aromatische Verbindungen usw.  
30  
35

als Lösungsmittel verwendet werden. Die Reaktion wird vorzugsweise bei 30-110 °C ausgeführt. Bei Abkühlen des Reaktionsgemisches scheidet sich das gebildete Produkt im allgemeinen kristallin ab und kann durch Filtrieren abgetrennt werden.

- 5 Falls das Produkt nicht kristallisiert, wird das Reaktionsgemisch eingedampft und der Rückstand notwendigenfalls umkristallisiert.

- 10 Gemäß einer weiteren Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens werden N-substituierte 2-Aminocycloalkancarbonsäureamide der allgemeinen Formel (II) mit Oxoverbindungen der allgemeinen Formel (III) umgesetzt. Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel vorgenommen. Als Lösungsmittel können zum Beispiel Benzol oder andere Aromaten, ferner Methanol, Äthanol, chlorierte Kohlenwasserstoffe, 15 usw. verwendet werden. Die Reaktion kann bei Zimmertemperatur ausgeführt werden, zur Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit kann jedoch auch erwärmt werden. Bei weniger reaktionsfähigen Oxoverbindungen werden vorzugsweise saure Katalysatoren eingesetzt. Die Reaktion kann auch 20 durch Abdestillieren des entstehenden Wassers, vorzugsweise mit einem nicht wassermischbaren Lösungsmittel, beschleunigt werden. Nach Beendigung der Reaktion wird das Reaktionsgemisch eingedampft und der Rückstand durch Umkristallisieren gereinigt. Die auf diese Weise erhaltenen Schiff'schen 25 Basen können gewünschtenfalls reduziert und auf diese Weise die 2-Alkyl-, 2-Aralkylaminocyclohexancarbonsäuren oder -carbonsäure-Derivate, so zum Beispiel die Carbonsäureamide gewonnen werden.

- 30 Die Reduktion kann als katalytische Hydrierung ausgeführt werden, jedoch ist auch die Reduktion der Schiff'schen Basen mit komplexen Metallhydriden, zum Beispiel mit Natriumtetrahydroborat(III), sehr vorteilhaft. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft und das 2-Aminocycloalkancarbonsäure-Derivat entweder als Base oder als mit 35 einer Säure gebildetes Salz isoliert. Das Produkt wird

durch Umkristallisieren gereinigt.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens werden Cycloalkancarbonsäuren der allgemeinen Formel (II) mit Aminen der allgemeinen Formel (III) umgesetzt. Als Reaktionsmedium dient zweckmäßig der Überschuß des Amins. Die Reaktion wird vorzugsweise bei erhöhter Temperatur (100-200 °C) ausgeführt. Eine geeignete Temperatur ist auch der Siedepunkt des verwendeten Amins. Nach Beendigung der Reaktion wird das Gemisch abgekühlt und mit Äther versetzt, wobei das Produkt im allgemeinen kristallisiert. Falls keine Kristallbildung eintritt, wird der Aminüberschuß abdestilliert und der Rückstand durch Extraktion und Umkristallisieren gereinigt.

Die auf die beschriebene Weise erhaltenen trans-2-(Alkylamino)-, -(Aralkylamino)- oder -Arylamino)-cycloalkancarbonsäureamide der allgemeinen Formel (I) können gewünschtenfalls durch Hydrolyse in die entsprechenden 2-Aminocycloalkancarbonsäuren überführt werden. Hydrolysiert wird zweckmäßig in wäßriger Mineralsäure (z. B. Salzsäure) unter Erwärmen. Zur Verseifung des Säureamides können jedoch auch basische Stoffe verwendet werden. Bei salzsaurer Hydrolyse wird das Reaktionsgemisch anschließend eingedampft, wobei das 2-Aminocycloalkancarbonsäure-Derivat in Form seines Hydrochlorides zurückbleibt. Dieses wird durch Umkristallisieren gereinigt und/oder die Base daraus freigesetzt.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens werden 2-Oxocycloalkancarbonsäureester der allgemeinen Formel (II) mit Aminen der allgemeinen Formel (III) umgesetzt und auf diese Weise N-substituierte 2-Aminocycloalkancarbonsäureester erhalten. Die Reaktion wird vorzugsweise ohne Lösungsmittel, bei Zimmertemperatur ausgeführt, jedoch kann zur Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit auch erwärmt werden. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Umkristallisieren gereinigt.

Gewünschtenfalls kann das Produkt durch Reduktion zu dem N-substituierten 2-Aminocycloalkancarbonsäureester umgesetzt werden. Die Reduktion wird vorzugsweise in alkoholischer Lösung als katalytische Hydrierung ausgeführt, es kann jedoch auch nach anderen Methoden gearbeitet werden. Nach Beendigung der Reduktion wird die Lösung filtriert und der N-substituierte 2-Aminocycloalkancarbonsäureester durch Eindampfen gewonnen. Aus dem Produkt kann durch Hydrolyse die entsprechende N-substituierte 2-Aminocycloalkancarbonsäure hergestellt werden.

#### Beispiel 1

14,32 g (0,1 Mol) cis-2-Aminocyclohexancarbonsäure werden in 50 ml 2 n wäßriger Natronlauge gelöst. Die Lösung wird auf 0 °C gekühlt und unter Rühren werden gleichzeitig 18,77 g (0,11 Mol) Benzyloxycarbonylchlorid und 50 ml 2 n Natronlauge zugetropft. Bei dieser parallelen Zugabe ist darauf zu achten, daß die Reaktionsmischung immer schwach alkalisch ist. Das Reaktionsgemisch wird danach 1 Stunde lang bei 0 °C, anschließend 4 Stunden lang bei Zimmertemperatur gerührt. Dann wird mit 4x50 ml Äther extrahiert, um das nicht umgesetzte Benzyloxycarbonylchlorid zu entfernen. Die abgetrennte wäßrige Phase wird mit im Verhältnis 1:1 verdünnter Salzsäure angesäuert, das ausgeschiedene Produkt abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Nach Umkristallisieren aus Äthanol erhält man 23,7 g (85,47 %) cis-2-(Benzyloxycarbonylamino)-cyclohexancarbonsäure in Form einer weißen kristallinen Substanz, die bei 127-129 °C schmilzt.

Analyse für  $C_{15}H_{19}NO_4$

Berechnet:	C 64,97 %	H 6,91 %	N 5,05 %
gefunden:	C 64,86 %	H 7,01 %	N 5,08 %

#### Beispiel 2

Aus 14,32 g (0,1 Mol) trans-2-Aminocyclohexancarbon-

säure wird auf die im Beispiel 1 beschriebene Weise in 93 %-iger Ausbeute die trans-2-(Benzyloxycarbonylamino)-cyclohexancarbonsäure hergestellt, die bei 145-147 °C schmilzt.

5 Analyse für  $C_{15}H_{19}NO_4$   
 Berechnet: C 64,97 % H 6,91 % N 5,05 %  
 gefunden: C 65,15 % H 7,09 % N 4,99 %.

### Beispiel 3

0,02 Mol cis- beziehungsweise trans-2-(Benzyloxy-  
 10 carbonylamino)-cyclohexan-carbonsäure werden in 70 ml  
 wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst. Die Lösung wird auf  
 -10 °C gekühlt und unter Rühren und Kühlen mit 0,02 Mol  
 Triäthylamin und 0,02 Mol Isobutyloxycarbonylchlorid ver-  
 setzt. Das Gemisch wird 2-3 Minuten lang gerührt. Danach  
 15 werden unter weiterem Rühren und Kühlen 0,02 Mol Triäthyl-  
 amin in 20 ml auf -10 °C gekühltem, wasserfreiem Tetra-  
 hydrofuran zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei -5  
 bis -10 °C 5 Stunden lang gerührt und dann bei Zimmertem-  
 peratur 15 Stunden lang stehen gelassen. Der nach dem  
 20 Eindampfen erhaltene Rückstand wird in einem Petroläther-  
 Wasser-Gemisch (man kann als organische Lösungsmittel  
 auch Diäthyläther oder Benzol verwenden) 20 Minuten lang  
 geschüttelt. Dann wird filtriert, die erhaltene feste  
 Substanz wird mit kalter 10 %-iger Natronlauge 5 Minuten  
 25 lang digeriert. Danach wird erneut filtriert und  
 das abfiltrierte Produkt mit Wasser neutral gewaschen.

Die Eigenschaften der auf diese Weise hergestellten  
 cis-beziehungsweise trans-2-(Benzyloxycarbonylamino)-cyclo-  
 hexancarbonsäureamide sind in den Tabellen 1 und 2 zusam-  
 30 mengestellt.

2624290

Tabelle 1

Schmelzpunkte, Analysenergebnisse und Ausbeuten der N-substituierten cis-2-(Benzyloxycarbonylamino)-cyclohexan-carbonsäureamide

Amid	Extraktions- lösungsmittel	Schmp. °C und zum Umkristal- lisieren verwen- detes Lösungsm.	Analyse C%	Ber./gef. H% N%	Ausbeute %	
-amid	Wasser	148-149 (Aethanol)	65,20 65,00	7,30 7,49	10,14 9,70	61,23
-methylamid	Wasser	137-138 (Aethanol)	66,18 66,26	7,64 7,62	9,65 9,74	65,17
n-butylamid	Wasser	101-103 (Aethanol)	68,64 67,76	8,49 8,58	8,43 8,31	65,25
Cyclohexyl- amid	Äther	164-165 (Aethanol)	70,36 70,00	8,44 8,20	7,82 7,45	70,17
-anilid	Äther	172-173 (Aethanol)	71,58 71,52	6,87 6,92	7,94 7,79	72,20
o-toluidid	Äther	169-171 (Aethanol)	72,10 72,42	7,15 7,31	7,64 7,54	71,15
m-toluidid	Äther	186-188 (Aethanol)	72,10 71,97	7,15 6,98	7,64 7,38	70,27
p-toluidid	Benzol	178-179 (Aethanol)	72,10 72,10	7,15 7,18	7,64 7,40	72,35
m-fluoranilid	Äther	187-188 (Aethanol)	68,10 68,30	6,26 6,29	7,56 7,55	65,07
o-chloranilid	Äther	175-177 (Aethanol)	65,20 65,69	5,99 6,18	7,24 7,61	74,20
m-chloranilid	Äther	197-199 (Aethanol)	65,20 65,36	5,99 6,16	7,24 7,06	73,15
p-chloranilid	Äther	179-180 (Aethanol)	65,20 65,41	5,99 5,59	7,24 7,57	54,03 <sup>+</sup>
p-bromanilid	Benzol	184-185 (Aethanol)	58,48 58,24	5,38 5,43	6,50 6,23	79,25
m-(trifluor- methyl)anilid	Benzol	167-169 (Aethanol)	62,85 62,42	5,52 5,45	6,66 6,61	64,38

709815/1133

- 11 - 15

2624290

Amid	Extraktions- lösungsmittel	Schmp. °C und zum Umkristal- lisieren verwen- detes Lösungsm.	Analyse C%	Ber./gef. H% N%	Ausbeute %	
p-methoxy- anilid	Äther	170-172 (Aethanol)	69,08 69,07	6,85 6,94	7,32 7,09	63,10
p-äthoxy- anilid	Benzol	165-167 (Aethanol)	69,67 69,27	7,12 7,10	7,07 6,78	62,15
-benzylamid	Äther	125-127 (Aethanol)	72,10 71,80	7,15 7,34	7,64 7,20	69,36
p-chlorbenzyl- amid	Benzol	160-161 (Aethanol)	65,91 66,47	6,29 6,25	6,99 6,83	68,70
p-methoxy- benzylamid	Benzol	140-142 (Aethanol)	69,67 69,77	7,12 7,00	7,07 7,05	65,30
2-(phenyl- äthyl)-amid	Äther	154-155 (Aethanol)	72,60 72,69	7,42 7,38	7,36 7,72	68,45
2-(3,4-di- methoxy- phenyl)- äthylamid	Äther	137-139 (Aethanol)	68,17 67,95	7,32 7,45	6,36 6,26	65,40
2-(p-sulfa- moylphenyl)- äthylamid	Benzol	155-157 (Aethanol)	60,11 59,70	6,36 6,41	9,14 9,19	71,20
3-pyridylamid	Benzol	173-174 (Aethanol)	67,97 68,43	6,56 6,62	11,89 11,53	70,15
2-chinoxalyl- amid	Äthylacetat	195-197 (Dioxan)	67,96 68,43	6,45 6,05	13,78	49,57
2-(2-pyridyl- äthyl)-amid	Benzol	142-143 (Aethanol)	69,27 68,90	7,13 7,52	11,01 10,90	67,15
2-thiazolalyl- amid	Benzol	187-189 (Aethanol)	60,14 60,10	5,89 6,01	11,69 11,40	68,30
2-benzthia- zolylamid	Äther	205-208 (Benzol)	64,21 64,24	6,12 5,92	10,21 10,13	55,20

+) mit der Dicyclohexyl-carbodiimid-Methode hergestellt.

709815/1133



Tabelle 2

Schmelzpunkte, Analysenergebnisse und Ausbeuten der N-substituierten trans-2-(Benzyloxycarbonylamino)-cyclohexan-carbonsäureamide

Amid	Extraktions- lösungsmittel	Schmp. °C und zum Umkristal- lisieren verwen- detes Lösungsm.	Analyse	Ber./gef.		Ausbeute %
			C%	H%	N%	
n-butylamid	Wasser	187-189 (Aethanol)	68,64 69,19	8,49 8,84	8,43 8,92	61,13
cyclohexylamid	Äther	239-241 (Aethanol)	70,36 70,41	8,44 8,63		61,35
p-toluidid	Benzol	228-230 (Dioxan)	72,10 72,32	7,15 7,27	7,64 7,37	68,27
p-chloranilid	Benzol	242-244 (Aethanol)	65,20 64,80	5,99 6,00	7,24 7,38	71,10
p-bromanilid	Benzol	251-253 (Methanol)	58,48 58,88	5,38 5,91	6,50 6,44	70,17
benzylamid	Äther	223-225 (Aethanol)	72,10 71,87	7,15 7,16	7,64 7,84	61,20
(2-phenyläthyl)-amid	Äther	185-187 (Aethanol)	72,60 72,90	7,42 7,47	7,36 7,56	63,30

#### Beispiel 4

Zu 0,02 Mol cis- beziehungsweise trans-2-(Benzyloxycarbonylamino)-cyclohexan-carbonsäureamid werden 40 ml eisessigsäure 20 %-ige Bromwasserstofflösung gegeben. Das  
 5 Reaktionsgemisch wird bei Zimmertemperatur eine Stunde lang stehen gelassen und dann mit Äther versetzt. Dadurch scheidet sich das 2-Aminocyclohexan-carbonsäureamid-hydrobromid in Form einer öligen Substanz aus, welche durch Reiben mit einem Glasstab zum Kristallisieren gebracht wird. Die nun-  
 10 mehr kristalline Substanz wird abfiltriert und mit Äther gewaschen, Die Base wird mit 10 %-iger Natriumcarbonatlösung

freigesetzt.

In den Fällen, wo die Kristallisierung des Hydrobromids nicht gelingt, wird die Base aus der öligen Substanz mittels Ionenaustauscher (Varion AD, Anionenaustauscherharz) freigesetzt. Zu diesem Zweck wird das Anionenaustauscherharz Varion AD mit 0,5 n Natronlauge in OH-Form gebracht und die mit einem im Verhältnis 1:1 bereiteten Methanol-Wassergemisch angesetzte Lösung des 2-Aminocyclohexan-carbonsäureamids auf die Säule aufgebracht. Eluiert wird mit demselben Lösungsmittelgemisch. Das Eluat wird eingedampft und der Eindampfrückstand umkristallisiert.

Die Eigenschaften der auf diese Weise hergestellten 2-Aminocyclohexan-carbonsäureamide sind in den Tabellen 3 und 4 zusammengestellt.

Tabelle 3

Schmelzpunkte, Analysenergebnisse und Ausbeuten der N-substituierten  
cis-2-Aminocyclohexan-carbonsäureamide

Amid	Form	Schmp. °C und zum Umkrist. verwendetes Lösungsmittel	Analyse		Ber./gef.		Ausbeute %
			C%	H%	N%	Br%	
n-Butylamid	Base	39-42 (Benzol- Petroläther)	66,63 65,99	11,18 10,82	14,13 14,01		54,17
n-Butylamid	Hydro- bromid	142-144 (Ätha- nol-Aether)	56,27 55,80	9,88 10,19	11,98 11,78		51,27 51,27
cyclohexyl- amid	Hydro- bromid	204-207 (Zers.) (Äthanol- Aether)	51,14 51,67	8,25 8,49	9,18 9,53	26,17 26,08	63,06
anilid	Base	143-144 (Äthanol)	71,53 72,11	8,31 8,33	12,83 12,03		71,02
anilid	Hydro- bromid	188-191 (Zer- setzung; Äthanol)	52,19 51,73	6,40 6,21	9,36 9,18	26,71 26,67	68,27
o-toluidis	Base	92-93 (Äther)	72,39 72,34	8,68 8,54	12,06 11,52		71,21
m-toluidid	Base	130-133 (Benzol)	72,39 72,95	8,68 8,56	12,06 11,62		67,10
p-toluidid	Hydro- bromid	200-203 (Äthanol)	53,69 53,77	6,76 7,08	8,95 8,71	25,51 25,52	78,15
m-fluor- anilid	Hydro- bromid	207-210 (Zers.) (Äthanol)	49,22 48,92	5,72 5,77	8,83 8,79	25,19 25,12	63,17
o-chlor- anilid	Hydro- bromid	168-170 (Äthanol)	46,79 46,39	5,44 5,75	8,40 8,30	23,94 23,68	77,51
m-chlor- anilid	Base	121-123 (Benzol)	61,77 61,85	6,78 6,68	11,09 10,90		69,31
p-chlor- anilid	Base	121-123 (Äthanol)	61,77 61,75	6,78 6,90	11,09 11,10		82,31
p-chlor- anilid	Hydro- bromid	197-200 (Äthanol)	46,79 47,20	5,44 5,80	8,40 8,19		79,31
p-brom anilid	Base	140-142 (Äthanol)	52,52 52,02	5,77 5,81	9,43 9,59		75,17

Amid	Form	Schmp. °C und zum Umkrist. verwendetes Lösungsmittel	Analyse		Ber./gef.		Ausbeute %
			C%	H%	N%	Br%	
m-(Trifluor- methyl)-ani- lid	Hydro- bromid	169-172 (Aethanol)	45,80 45,53	4,94 5,13	7,64 7,95	21,76 21,81	62,27
p-methoxy- anilid	Hydro- bromid	135-138 (Aethanol- Aether)	51,07 51,16	6,43 6,80	8,51 8,40		70,27
p-äthoxy- anilid	Base	95-96 (Benzol)	68,66 68,91	8,45 8,88	10,68 10,56		68,71
p-äthoxy- anilid	Hydro- bromid	122-126 (Aethanol)	52,48 51,91	6,78 7,41	8,16 7,91		65,31
benzylamid	Base	55-57 (Aetha- nol-Aether)	72,38 72,03	8,68 8,53	12,06 11,54		71,21
p-chlorben- zylamid	Base	60-63 (Aetha- nol-Aether)	63,03 63,40	7,18 7,31	10,50 10,86		72,23
-methoxy- benzylamid	Hydro- bromid	194-196 (Aethanol]	52,48 52,70	6,75 6,88	8,08 8,38	23,28 23,30	68,31
2-(phenyl- äthyl)-amid	Base	86-88 (Aetha- nol-Aether)	73,12 73,24	9,00 8,81	11,37 11,86		69,45
2-(3,4-di- methoxyphe- nyl)-äthyl- amid	Base	69-71 (Aethanol- Aether)	66,64 66,25	8,55 8,81	9,14 9,42		70,15
3-pyridyl- amid	Base	131-133 (Aetha- nol-Aether)	65,72 65,87	7,81 9,16	8,04 8,94		63,21
2-chinoxalyl- amid	Base	165-167 (Benzol)	66,41 66,64	7,06 6,63			51,20
2-(2-pyridyl)- äthylamid	Base	60-62 (Aetha- nol-Aether)	67,99 68,40	8,56 8,71	16,99 16,69		95,30
2-thiazolyl- amid	Base	156-158 (Aethanol)	53,31 53,58	6,71 6,98	18,65 18,27		69,87

Tabelle 4

Schmelzpunkte, Analysenergebnisse und Ausbeuten der N-substituierten trans-2-Aminocyclohexan-carbonsäureamide

Amid	Form	Schmp. °C und zum Umkristal- lisieren verwen- detes Lösungsm.	Analyse		Ber./gef.		Ausbeute %
			C%	H%	N%	Br%	
n-Butylamid	Base	72-75 (Aethanol Aether)	66,63 66,49	11,18 11,40	14,13 13,42		49,11
p-toluidid	Base	140-141 (Aethanol)	72,39 72,67	8,68 8,75	12,06 11,37		78,27
o-toluidid	Hydro- bromid	206-209 (Aethanol)	53,68 54,20	6,76 6,79	8,95 8,70		65,15
p-chloranilid	Base	161-163 (Aethanol)	61,77 64,41	6,78 7,05	11,09 11,73		77,21
p-chlor- anilid	Hydro- bromid	228-230 (Aethanol)	46,79 46,43	5,44 5,41	8,40 8,12	23,94 24,00	65,25
p-brom- anilid	Hydro- bromid	255-257 (Aethanol)	41,30 41,14	4,80 4,39	7,41 7,44	21,14 20,93	70,03
- phenyl- äthylamid	Base	98-101 (Aethanol)	73,12 72,83	9,00 9,21	11,37 11,12		60,21
2-(3,4-di- methoxy- phenyl)- äthylamid	Base	120-122 (Aethanol- Aether)	66,64 66,31	8,55 8,39	9,14 9,04		65,11

Beispiel 5

Ein Gemisch aus 41,6 g (0,15 Mol) cis-2-(Benzyloxy-carbonyl-amino)-cyclohexancarbonsäure, 30,05 g (0,15 Mol) Dicyclohexylcarbodiimid und 19,14 g p-Chloranilin in 420 ml absolutem Tetrahydrofuran wird einen Tag lang stehen gelassen. Dann wird das ausgeschiedene N,N'-Dicyclohexyl-carbamid abfiltriert und mit Tetrahydrofuran gewaschen. Waschflüssigkeit und Filtrat werden vereinigt, eingedampft und die zurückbleibenden 67,5 g harziger Substanz aus 100 ml Äther umkristallisiert. Die Kristalle werden abfiltriert und aus 500 ml Äthanol erneut umkristallisiert. Auf diese Weise erhält man 31,35 g (54,03 %) cis-2-(Benzyloxy-carbonyl-amino)-cyclohexancarbonsäure-p-chloranilid, das bei 177-179 °C schmilzt.

15 Analyse für  $C_{21}H_{23}N_2O_3Cl$ :

Berechnet: C 65,2 % H 5,99 % N 7,24 %

gefunden: C 65,41% H 5,39 % N 7,57 %.

Die Mutterlauge wird auf etwa 100 ml eingeeengt und gekühlt. Auf diese Weise werden 15,25 g (2,02 %) N-cis-2-(Benzyloxycarbonylamino)-1-cyclohexylcarbonyl-N,N'-dicyclohexylcarbamid gewonnen, das bei 113-115 °C schmilzt.

20 Analyse für  $C_{28}H_{41}N_3O_4$

Berechnet: C 69,63 % H 8,54 % N 8,69 %

gefunden: C 69,22 % H 8,65 % N 8,65 %.

25 Beispiel 6

Zu 4,3 g (0,03 Mol) cis-2-Aminocyclohexan-carbonsäure werden 5,52 g (0,12 Mol) 98-100 %-ige Ameisensäure und 12,35 g (0,12 Mol) Essigsäureanhydrid gegeben. Das Gemisch wird 90 Minuten lang bei 35-40 °C gehalten. Dabei gehen die Substanzen in Lösung, und nach einigen Minuten beginnt die Kristallausscheidung. Das kristallisierende Gemisch wird bei 0 °C einen Tag lang stehen gelassen. Dann werden die Kristalle abfiltriert, Auf diese Weise werden 3,8 g cis-2-(Formylamino)-cyclohexan-carbonsäure

erhalten. Das Produkt schmilzt bei 206-208 °C.

Analyse für  $C_8H_{13}NO_3$ :

Berechnet:	C 56,13 %	H 7,65 %	N 8,18 %
gefunden:	C 56,33 %	H 7,76 %	N 7,72 %

5

Beispiel 7

0,02 Mol des entsprechend substituierten cis- beziehungsweise trans-2-Aminocyclohexan-carbonsäureamides werden in 5,52 g (0,12 Mol) Ameisensäure gelöst. Zu der Lösung werden 12,35 g (0,12 Mol) Essigsäureanhydrid gegeben. Das Gemisch wird bei 35-40 °C 2 Stunden lang stehen gelassen. Die sich beim Abkühlen ausscheidenden Kristalle werden abfiltriert und so lange umkristallisiert, bis der Schmelzpunkt konstant bleibt. Die auf diese Weise erhaltenen Verbindungen sind in der Tabelle 5 zusammengefaßt.

10

Tabelle 5

Schmelzpunkte, Ausbeuten und Analysenergebnisse der N-substituierten cis- und trans-2-(Formylamino)-cyclohexan-carbonsäureamid

Amid	Schmp. °C und zum Umkrist. verwendetes Lösungsmittel	Analyse C%	Ber./gef. H% N%	Ausbeute %	Konfigu- ration
n-butylamid	127-129 (Aethanol)	63,69 63,46	9,88 10,03	12,38 12,28	71,30 b
p-chlor- anilid	230-232 (Aethanol)	59,89 60,10	6,10 6,38	9,98 9,81	52,91 a, b
m-brom- anilid	243-245 (Methanol)	51,81 51,69	5,27 5,45	8,62 9,05	78,27 b
p-äthoxy- anilid	183-185 (Methanol)	66,18 66,95	7,64 7,53	9,65 9,89	75,17 b
2-(3,4-di- methoxy- phenyl)- äthylamid	167-169 (Aethanol)	64,55 64,47	7,84 7,97	8,38 8,34	68,13 b
3-pyridyl- amid	217-219 (Aethanol)	63,14 62,87	6,93 6,93	16,99 16,91	65,27 b
-chlor- anilid	262-264 (Aethanol)	59,89 60,22	6,10 6,37	9,98 9,95	60,27 a, c

Konfiguration: "a" entsteht bei Formylieren mit Triäthylorthoformiat

"b" = cis-Konfiguration

"c" = trans-Konfiguration.

#### Beispiel 8

14,32 g (0,1 Mol) cis-2-Amino-cyclohexancarbonsäure werden unter Rühren in 60 ml Wasser gelöst und zu der Lösung 25,2 g (0,25 Mol) Essigsäureanhydrid gegeben. Das Gemisch wird eine Stunde lang gerührt und dann bei 0 bis +5 °C 15 Stunden lang stehen gelassen. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert und aus Äthanol umkristallisiert. Auf

709815/1133



diese Weise werden 10,92 g (59 %) cis-2-(Acetylamino)-cyclohexancarbonsäure erhalten, die bei 149-151 °C schmilzt.

Durch Eindampfen der Mutterlauge können weitere 3,52 g (19,01 %) Produkt erhalten werden.

5 Analyse für  $C_9H_{15}NO_3$ :

Berechnet:	C 58,37 %	H 8,16 %	N 7,56 %
gefunden:	C 58,25 %	H 8,34 %	N 7,37 %

#### Beispiel 9]

10 Aus 14,32 g (0,10 Mol) trans-2-Aminocyclohexancarbonsäure werden auf die im Beispiel 8 beschriebene Weise 14,36 g (77,54 %) trans-2-(Acetylamino)-cyclohexancarbonsäure hergestellt. Das Produkt schmilzt bei 206-208 °C.

#### Beispiel 10

15 1 Mol cis- beziehungsweise trans-2-(Acetylamino)-cyclohexancarbonsäure wird in 1800 ml wasserfreiem Toluol suspensiert und der Suspension 1 Mol Amin zugesetzt. Danach wird zu der Mischung 0,33 Mol Phosphortrichlorid in 900 ml wasserfreiem Toluol zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 2 Stunden lang am Rückfluß gekocht. Die toluolische Lösung wird abdekantiert und bei 0 °C einen Tag lang stehen gelassen. Die ausgeschiedenen Kristalle werden abfiltriert und aus den in den Tabellen 6 und 7 angegebenen Lösungsmitteln bis zum Erreichen des konstanten Schmelzpunktes umkristallisiert. Die Daten der hergestellten Verbindungen sind in den folgenden Tabellen 6 und 7 zusammengestellt.

20

Tabelle 6

Schmelzpunkte, Analysenergebnisse und Ausbeuten der N-substituierten cis-2-(Acetylamino)-cyclohexancarbonsäureamide

Amid	Schmp. °C und zum Umkrist. verwendetes Lösungsmittel	Analyse	Ber./gef.		Ausbeute %
		C%	H%	N%	
n-butylamid	133-135 (Chloroform- Aether)	64,95 64,64	10,06 10,02	11,65 11,37	55,73
anilid	211-213 (Aethanol)	69,22 69,27	7,75 7,82	10,76 11,50	70,30
p-brom-anilid	237-238 (Aethanol)	53,11 52,89	5,65 5,47		68,30
2-(3,4-dimethoxyphenyl)- äthylamid	166-168 (Aethanol)	65,48 64,87	8,10 7,67	8,04 7,94	68,20

Tabelle 7

Schmelzpunkte, Analysenergebnisse und Ausbeuten der N-substituierten trans-2-(Acetylamino)-cyclohexancarbonsäureamide

Amid	Schmp. °C und zum Umkrist. verwendetes Lösungsmittel	Analyse	Ber./gef.		Ausbeute %
		C%	H%	N%	
n-butylamid	218-222 (Aethanol)	64,95 64,68	10,06 10,20	11,65 11,19	59,30
anilid <sup>+) )</sup>	266-285 (Aethanol)	69,22 69,60	7,75 8,03	11,65 10,70	5,15 <sup>+) )</sup>
p-chloranilid	283-285 (Aethanol)	61,12 60,93	6,50 6,60	9,50 9,25	85,51
p-bromanilid	289-290 (Methanol)	53,11 52,93	5,65 5,75		74,20
benzylamid	191-192 (Aethanol)	70,04 69,29	8,08 8,19	10,21 10,21	71,30
2-(3,4-dimethoxyphenyl)- äthylamid	198-200 (Aethanol)	65,48 64,98	8,10 8,33	8,04 8,85	69,15

<sup>+) )</sup> Dieses Anilid ist ein Nebenprodukt, das bei der in Ana-

logie zu der Chinazolin-Synthese nach GRIMMEL (J.A.C.S. 68, 542 /1946/) vorgenommenen Reaktion von cis-2-(Acetylamino)-cyclohexancarbonsäure und Anilin entsteht und durch fraktionierte Kristallisation von dem als Hauptprodukt entstehenden cis-Anilid abgetrennt werden kann.

### Beispiel 11

0,1 Mol Benzaldehyd oder 0,1 Mol Salicylaldehyd und 0,1 Mol N-substituiertes cis-2-Amino-cyclohexancarbonsäureamid werden in 200 ml des jeweiligen, in der Tabelle 8 aufgeführten Lösungsmittels bei 50 - 60 °C eine Stunde lang gerührt. Dann wird das Gemisch eingedampft und der Eindampfdruckstand aus dem in der Tabelle 8 angegebenen Lösungsmittel so lange umkristallisiert, bis der konstante Schmelzpunkt erreicht ist. Die Daten der erhaltenen Produkte sind in der folgenden Tabelle 8 zusammengefaßt.

Tabelle 8

Schmelzpunkte, Ausbeuten und Analyseergebnisse der Schiff'schen Basen von cis-2-Aminocyclohexan-carbonsäureamiden

Schiff'sche Base von cis-2-Amino-cyclo- hexancarbonsäure	zur Um- setzung verw. Lsm.	Schmp. °C u. zum. Um- krist.verw. Lsg.	Analyse C%	Ber./gef. H%	Ber./gef. N%	Ausbeu %
-n-butylamid und Benzaldehyd	Benzol	112-114 (Aether)	71,49 70,83	8,67 8,34	9,26 9,21	79,55
-anilid und Benzaldehyd	Methanol	139-141 (Aethanol)	78,41 78,34	7,24 7,07	7,34 7,07	85,37
-anilid und Salicyl- aldehyd	Methanol	173-175 (Methanol)	74,51 74,72	6,88 7,06	8,69 8,41	89,73
-benzylamid und Sali- cylaldehyd	Benzol	153-155 (Benzol)	74,98 75,15	7,19 7,34	8,33 8,19	89,34

Beispiel 12

5,04 g (0,04 Mol) 1-Cyclohexancarbonsäure werden zusammen mit 21,43 g (0,2 Mol) Benzylamin unter Stickstoffatmosphäre am Rückfluß 80 Stunden lang gekocht. Anschließend wird der Überschuß des Benzylamins im Vakuum abdestilliert und der Rückstand in 40 ml Äther aufgenommen. Dabei beginnt die Substanz zu kristallisieren. Die Kristalle werden abfiltriert, mit Äther gewaschen und dann getrocknet. Nach Umkristallisieren aus Benzol erhält man 7,90 g (61,2 %) trans-2-(Benzylamino)-cyclohexancarbonsäure-benzylamid, das bei 116-118° C schmilzt. Das aus einem Gemisch von Äthanol und Äther umkristallisierte Hydrochlorid schmilzt bei 192-194 °C.

Analyse für  $C_{21}H_{26}N_2O$ :

Berechnet:	C 78,21 %	H 8,13 %	N 8,69 %
gefunden:	C 78,27 %	H 8,43 %	N 8,54 %

Die bei der Aufarbeitung des Reaktionsgemisches erhaltene ätherische Mutterlauge wird eingedampft und der Rückstand aus wäßrigem Äthanol umkristallisiert. Auf diese Weise werden 1,2 g 1-Cyclohexancarbonsäure-benzylamid gewonnen, das bei 88-90 °C schmilzt.

Analyse für  $C_{14}H_{17}NO$ :

Berechnet:	C 78,18 %	H 7,96 %	N 6,51 %
gefunden:	C 78,1 %	H 7,98 %	N 6,96 %

Beispiel 13

Aus 1,23 g (0,01 Mol) 1-Cyclohexancarbonsäure und 3,73 g (0,04 Mol) Anilin werden auf die im Beispiel 12 beschriebene Weise 0,8 g (27,2 %) trans-2-(Phenylamino)-cyclohexansäureanilid hergestellt, das bei 194-196 °C schmilzt.

Analyse für  $C_{19}H_{22}NO_2$ :

Berechnet:	C 77,52 %	H 7,53 %	N 9,52 %
gefunden:	C 77,05 %	H 7,05 %	N 9,60 %

Beispiel 14

6,45 g (0,02 Mol) trans-2-(Benzylamino)-cyclohexan-

carbonsäure-benzylamid werden in 48 ml im Verhältnis 1:3 verdünnter Salzsäure 60 Stunden lang am Rückfluß gekocht. Danach wird das Reaktionsgemisch unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft und der Eindampfrückstand aus 25 ml Wasser umkristallisiert. Man erhält 6 g eines kristallinen Produktes, aus welchem mit frisch gefälltem Silbercarbonat die Base freigesetzt wird. Man erhält 2,9 g trans-2-(Benzylamino)-cyclohexancarbonsäure, die bei 227-229 °C schmilzt.

### Beispiel 15

10 2,86 g (0,02 Mol) cis-2-Aminocyclohexancarbonsäure und 2,12 g (0,02 Mol) Benzaldehyd werden in 30 ml Methanol am Rückfluß 90 Minuten lang gekocht. Dann wird das Reaktionsgemisch zur Trockne eingedampft und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert, 2,9 g cis-2-(Benzalamino)-cyclohexancarbonsäure werden erhalten, die bei 144-146 °C schmilzt.

Analyse für  $C_{14}H_{17}NO_2$

Berechnet: C 72,7 % H 7,41 % N 6,06 %

gefunden: C 72,5 % H 7,78 % N 6,42 %.

20 2,31 g (0,01 Mol) cis-2-(Benzalamino)-cyclohexancarbonsäure werden in 60 ml Äthanol gelöst und danach unter Rühren und Kühlen 0,57 g (0,015 Mol) Natrium-[tetrahydroc-broat(III)] zugesetzt. Das Gemisch wird unter Rühren 5 Stunden lang gekühlt und dann bei Zimmertemperatur eine Nacht lang stehen gelassen. Anschließend wird mit Eisessig auf pH 6, dann mit Salzsäure auf pH 3 angesäuert und schließlich eingedampft. Der Rückstand wird bis zum Erreichen des konstanten Schmelzpunktes aus Äthanol umkristallisiert. 1,8 g (66,72 %) cis-2-(Benzylamino)-cyclohexancarbonsäurehydrochlorid werden erhalten, das bei 212-214 °C schmilzt.

30 Analyse für  $C_{14}H_{20}NO_2Cl$ :

Berechnet: C 62,32 % H 7,47 % N 5,12 % Cl 13,14 %

gefunden: C 61,76 % H 7,92 % N 5,33 % Cl 12,95 %.

Beispiel 16

14,32 g (0,1 Mol) cis-2-Aminocyclohexancarbonsäure werden in 32 ml 85 %-iger Ameisensäure gelöst und der Lösung - 27 ml 35 %-ige wäßrige Formaldehydlösung zugesetzt. Das  
5 Gemisch wird 5 Stunden lang bei 100 °C gehalten und dann im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml Wasser gelöst, die wäßrige Lösung mit 2 x 50 ml Äthylacetat extrahiert und der Extrakt zur Trockne eingedampft. Der Eindampfrückstand wird aus Äthylacetat umkristallisiert. Auf diese  
10 Weise werden 7,25 g cis-2-(Dimethylamino)-cyclohexancarbonsäure erhalten, die bei 171-173 °C schmilzt. ( )

Analyse für  $C_{19}H_{17}NO_2$

Berechnet: C 63,14 % H 10,90 % N 8,18 %

gefunden: C 63,39 % H 10,22 % N 7,95 %.

15 Beispiel 17

Ein Gemisch aus 17,02 g (0,1 Mol) 2-Oxo-cyclohexancarbonsäureäthylester und 9,31 g (0,1 Mol) Anilin wird in einem Vakuumexsikkator 10 Tage lang stehen gelassen. Die  
20 entstandenen Kristalle werden aus 25 ml Äthanol umkristallisiert. Man erhält 18,25 g (74,4 %) 2-(Phenylamino)-cyclohexencarbonsäure-äthylester, der bei 58 °C schmilzt.

12,27 g (0,05 Mol) 2-(Phenylamino)-cyclohexencarbonsäure-äthylester werden in Gegenwart von 5 g mit Äthanol  
25 neutral gewaschenem Raney-Nickel bei einem Anfangsdruck von 100 atm hydriert. Nach Beendigung der Hydrierung wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wird bei 2-3 Torr destilliert. Man erhält 9,5 g (76,8 %) 2-(Phenylamino)-cyclohexancarbonsäure-äthylester. Dieser wird in einem mit Rückflußkühler versehenen  
30 Kolben zusammen mit im Verhältnis 1:2 verdünnter wäßriger Salzsäure 5 Stunden lang gekocht. Die abgekühlte Lösung wird mit 80 ml Äther extrahiert. Die wäßrige Phase wird bei 0 °C einen Tag lang zum Kristallisieren stehen gelassen. Danach werden die ausgeschiedenen Kristalle abfiltriert, mit 2 x 50

ml Äther, danach mit 3 x 50 ml Benzol gewaschen. Die Substanz wird in Wasser gelöst, die Lösung mit Aktivkohle geklärt und dann zur Trockne eingedampft. Der Eindampfrückstand wird aus einem Gemisch von Äthanol und Äther umkristallisiert.

- 5 Man erhält 4,3 g (43,7 %) 2-(Phenylamino)-cyclohexancarbonsäure-hydrochlorid, das bei 168-170 °C schmilzt.

Analyse für  $C_{13}H_{18}NO_2Cl$

Berechnet: C 61,04 % H 7,09 % N 5,48 % Cl 13,90 %

gefunden: C 61,47 % H 6,82 % N 5,34 % Cl 13,58 %.

10 Beispiel 18

Aus 5,1 g (0,03 Mol) 2-Oxo-cyclohexancarbonsäure-äthylester und 5,44 g Homoveratrilamin werden auf die in Beispiel 17 beschriebene Weise 8,8 g (80,7 %) 2-(Homoveratrilamino)-cyclohexancarbonsäure-äthylester erhalten. Dieses

- 15 Produkt wird in 100 ml im Verhältnis 1:2 verdünnter Salzsäure 4 Stunden lang am Rückfluß gekocht. Danach wird das Reaktionsgemisch zur Trockne eingedampft. Man erhält 8 g eines gelblich-weißen Pulvers, aus dem nach zweimaligem Umkristallisieren aus 80 ml Äthanol 5,8 g (64,5 %) 2-(Homoveratrilamino)-cyclohexancarbonsäure-hydrochlorid erhalten werden, das bei 227-228 °C schmilzt (überwiegend cis-Isomer).

Analyse für  $C_{17}H_{26}NO_4Cl$ :

Berechnet: C 59,37 % H 7,62 %

gefunden: C 59,00 % H 7,89 %.

- 25 5,09 g (0,03 Mol) Silbernitrat werden in 40 ml destilliertem Wasser gelöst. Der Lösung werden 1,59 g (0,015 Mol) wasserfreies Natriumcarbonat in 60 ml destilliertem Wasser zugegeben. Der gebildete Niederschlag von Silbercarbonat wird auf einem Büchner-Filter filtriert und  
30 mit destilliertem Wasser silberfrei gewaschen. Dieses Silbercarbonat wird zu einer Lösung von 3,44 g (0,01 Mol) 2-(Homoveratrilamino)-cyclohexancarbonsäure-hydrochlorid in 80 ml destilliertem Wasser gegeben. Das Gemisch wird 2 Stunden lang geschüttelt, dann mit 50 ml destilliertem

Wasser versetzt und filtriert. Das Filtrat wird mit Aktivkohle geklärt und dann zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird aus Äthanol umkristallisiert. Man erhält 1,95 g (63,45 %) 2-(Homoveratrilamino)-cyclohexancarbonsäure, die bei 179-181 °C schmilzt.

Analyse für  $C_{17}H_{25}NO_4$

Berechnet: C 66,42 % H 8,20 % N 4,56 %

gefunden: C 65,92 % H 8,35 % N 4,58 %.

#### Beispiel 19

Aus cis- beziehungsweise trans-2-Aminocyclopentancarbonsäure wird auf die im Beispiel 1 beschriebene Weise die cis- beziehungsweise trans-2-(Benzyloxycarbonylamino)-cyclopentancarbonsäure hergestellt.

Im Falle der cis-2-(Benzyloxycarbonylamino)-cyclopentancarbonsäure scheidet sich das Produkt beim Ansäuern mit Salzsäure als viskoses Öl aus, welches mit Äthylacetat extrahiert wird. Das Extrakt wird über Natriumsulfat getrocknet und dann eingedampft. Dieser Eindampfrückstand (cis-2-/Benzyloxycarbonylamino/-cyclopentancarbonsäure)- wird ohne weitere Reinigung verwendet.

Die trans-2-(Benzyloxycarbonylamino)-cyclopentancarbonsäure wird aus Äthanol kristallisiert. Ausbeute: 87 %. Schmelzpunkt: 144-146 °C.

#### Beispiel 20

Auf die in Beispiel 3 beschriebene Weise werden die in der Tabelle 9 aufgeführten N-substituierten cis- und trans-2-(Benzyloxycarbonylamino)-cyclopentancarbonsäureamide hergestellt.



Tabelle 9

Schmelzpunkte, Ausbeuten und Analysenergebnisse der N-substituierten cis- und trans-2-(Benzyloxycarbonylamino)-cyclopentancarbonsäureamide

2-(Benzyloxycarbonylamino)-cyclopentansäure	Konfig. gur.	Schmp. C und Lsm.	Analyse C%	Ber./gef. H%	Ber./gef. N%	Ausbeute %
-toluidid	cis	176-178 (Aethanol)	71,58 71,44	6,87 6,84	7,95 8,19	71,53
-p-chloranilid	cis	178-180 (Aethanol)	64,42 63,63	5,68 7,51	5,51 7,50	70,21
-p-toluidid	trans	181-183 (Methanol)	71,58 71,81	6,87 6,59	7,95 7,95	68,61
-p-chloranilid	trans	198-200 (Methanol)	64,42 64,68	5,68 5,75	7,51 7,99	65,74

Beispiel 21

Aus 12,92 g (0,1 Mol) cis-2-Aminocyclopentancarbonsäure wird auf die im Beispiel 8 beschriebene Weise cis-2-(Acetylamino)-cyclopentancarbonsäure hergestellt. Ausbeute: 11,35 g (66,3 %). Das aus Äther kristallisierte Produkt schmilzt bei 79-81 °C.

Analyse für  $C_8H_{13}NO_3$

Berechnet: C 56,13 % H 7,65 % N 8,18 %  
 gefunden: C 55,95 % H 7,64 % N 8,24 %.

Beispiel 22

Ein Gemisch aus 11,21 g (0,1 Mol) 1-Cyclopentancarbonsäure und 32,15 g (0,3 Mol) Benzylamin wird 70 Stunden lang unter Stickstoffatmosphäre am Rückfluß gekocht. Das überschüssige Benzylamin wird unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wird mit 100 ml Benzol und 100 ml 5 %-iger Salzsäure versetzt und gründlich geschüttelt. Nach Trennung der Phasen wird die salzsaure Phase eingedampft und der Rückstand aus einem Äthanol-Äther-Gemisch

709815/1133

umkristallisiert. Auf diese Weise werden 2,1 g trans-2-(Benzylamino)-cyclopentencarbonsäurebenzylamid-hydrochlorid erhalten, das bei 175-177 °C schmilzt.

Analyse für  $C_{20}H_{25}N_2OCl$

Berechnet: C 69,65 % H 7,31 % N 8,12 % Cl 10,28 %

gefunden: C 69,26 % H 7,32 % N 7,99 % Cl 10,23 %.

Aus dem benzolischen Extrakt werden durch Umkristallisieren aus Benzol 1,2 g 1-Cyclopentencarbonsäure-benzylamid gewonnen. Schmelzpunkt: 112-114 °C.

Analyse für  $C_{13}H_{15}NO$

Berechnet: C 77,57 % H 7,51 % N 6,96 %

gefunden: C 77,57 % H 7,73 % N 6,91 %.